192
Lane Medical Library

Experimentelle Untersuchungen

über die

Entstehung des Thallium-Stares nebst Bemerkungen über eine neue vererbbare und angeborene Starform bei weißen Ratten

---

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität zu Gießen

vorgelegt von

Alfred von Mellin

aus Rockershausen.

Gießen 1926.

K. Alberstötter, München, Häberlstraße 14.

Referent: Prof. Dr. Jess

Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung des Thallium-Stares nebst Bemerkungen über eine neue vererbbare und angeborene Starform bei weissen Ratten.

Zu den ältesten Problemen in der Augenheilkunde gehört der graue Star und seine Entstehung; viele Ergebnisse hat die rein klinische Betrachtungsweise gebracht. Doch auch mit experimentellen Mitteln wurde die Frage angegriffen und unser Wissen gefördert.

Von jeher war die Auffassung von der Entstehung der Cataract nicht einheitlich. Im wesentlichen gab es zwei Meinungen: Auf der einen Seite hielt man den Star für eine rein lokale Alterserscheinung, die wie das Ausfallen der Zähne und Grauwerden der Haare bei dem einen früher, beim andern später auftritt, auf der anderen Seite wurde das konstitutionelle Moment, das die Genese mit anderweitigen Veränderungen im Organismus verknüpft und von ihnen abhängig macht, in den Vordergrund gestellt. Heute kann man ganz allgemein mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit sagen, daß beide Anschauungen richtig sein können. Wir kennen Stare aus rein lokaler Ursache und andere auf konstitutioneller Grundlage; jedoch sind wir noch nicht im Stande, uns mit Sicherheit in jedem Fall für die eine oder die andere Aetiologie zu entscheiden. Sicherlich gibt es einen Star als Alterserscheinung der Augenlinse; das beweist allein schon die Häufigkeit geringfügiger Linsentrübungen im höheren Alter. Im Gegensatz dazu wird niemand die konstitutionelle Natur des Zucker-Stares oder des Tetanie-Stares bestreiten wollen. Experimentelle Cataracte durch lokale Einwirkung sind mit verschiedenen Mitteln erreicht worden. Als erste ist zu nennen die Kältetrübung der Linse. Diese Trübung wird erhalten an der herausgenommenen Linse unter der Einwirkung tiefer Temperaturen, bei geeignetem Material sogar im lebenden Auge. Bemerkenswert und charakteristisch für diese Form ist, daß sie reversibel ist, mit steigender Temperatur wieder verschwindet. Ähnlich verhält es sich mit der Salztrübung der Linse. Die Applikationsweise des Salzes ist in diesem Falle gleichgültig. Es entsteht eine reversible Cataract durch Einlegen der isolierten Linse in Salzlösung, durch Einbringen von Salz in den Bindehautsack oder in die vordere Kammer — und auch vom Blutweg aus. Während diese beiden Trübungen als rein physikalische Veränderungen aufgefaßt werden, handelt es sich bei den nun folgenden hauptsächlich um degenerative Veränderungen. Durch direkte mechanische Einwirkung wird der sogenannte Massage-Star erhalten. Nach Punktion der Vorderkammer wird mit einem stumpfen Stilett die Hornhaut massiert; schon nach einigen Stunden treten Linsenveränderungen auf, die in der Folge noch fortschreiten. Die Anfangserscheinungen des Massage-Stares können auch nach Massage der isolierten Linse erhalten werden.

Mit ähnlichen Mitteln gelingt es, den Kontusions- und Klopfstar hervorzurufen. Einmalige Kontusion oder mehrmaliges Beklopfen des Auges führt, manchmal schon momentan, meist nach einigen Minuten zu Linsentrübungen. Von Betrachtungen am Menschen ausgehend wurde auch der Blitzstar experimentell erzeugt durch Applikation elektrischer Schläge über das Auge von Versuchstieren. Auch die künstliche Störung der Blutzirkulation am Bulbus erwies sich als geeignetes Mittel zur Starbildung. Nach Durchschneidung der ciliaren Arterien kommt es zu einer ziemlich gleichmäßigen Trübung der Linse. Derselbe Effekt gelingt durch Unterbindung der Wirbelvenen. Eine besondere Rolle spielt die Lichtwirkung. In einigen Fällen ist es gelungen, durch Lichteinwirkung auf das Kaninchenauge Linsentrübungen hervorzurufen.

Zur Aufklärung der konstitutionellen Starformen verfolgt die heutige experimentelle Forschung das Ziel, im Tierkörper die zu Grunde liegenden allgemeinen Bedingungen nachzuahmen. Da — vom Star aus lokaler Ursache abgesehen — der Blutweg als Verbindung von extraoculären Störungen mit der Augenlinse allein in Frage kommt, liegt es am nächsten, diese Möglichkeit zu benützen. Leider ist es bisher nicht gelungen, auf diesem Wege mit reinen in die Blutbahn gebrachten Körpern — das wäre die idealste Imitation der Natur — zum Ziel zu kommen; es kann dies natürlich zusammenhängen mit unserer relativ geringen Kenntnis von den Störungen des intermediären Stoffwechsels. Auf einem anderen Weg der allerdings weniger alle einzelnen Phasen der Starbildung aufzeigt, als das eben skizzierte Desiderat, ist experimenteller Star jedoch erzeugt worden. Nach Zerstörung der Epithelkörperchen tritt im Tierversuch das typische Krankheitsbild der Tetanie auf, wobei Cataractbildung, die bei menschlicher Tetanie oft gesehen wurde, nicht ausbleibt. Nur in einem Fall wurde nach Fütterung von Tieren mit einem chemischen Körper ein grauer Star erzielt. Nach enteraler Aufnahme von Naphtalin treten beim Kaninchen Linsentrübungen auf, die große Ähnlichkeit mit dem Altersstar des Menschen aufweisen. Welcher chemische Körper dabei ins Blut gelangt, und von hier aus starbildend wirkt, konnte nicht nachgewiesen werden; eine Wirkung durch lokal in der Linse aufgestapeltes Naphtalin kommt nicht in Frage, da Einlegen von Linsen in Naphtalin sowie Einbringen von in Öl gelöstem Naphtalin in die Vorderkammer ohne Erfolg bleibt. Mit anderen chemischen Körpern sind analoge Versuche, obwohl zahllos angestellt, nicht gelungen. Nur mit einer Chemikalie, dem Chinolin, gelang es Jess (Gräfes Archiv für Ophthalmologie 1921, Bd. 104), zwar die gleichen hochgradigen Netzhautveränderungen im Auge, wie sie auch mit Naphtalin erreicht werden, hervorzurufen; bei diesem Mittel aber blieben die Linsen stets klar.

In der Sitzung der Berliner augenärztlichen Gesellschaft vom 31. Mai 1923 teilte nun Ginsberg neue Beobachtungen zu der Frage mit unter dem Titel: Die Augenveränderungen bei weißen Ratten nach Thalliumvergiftung und ihre Beziehungen zum endokrinen System. Schon seit 1900 arbeitete Buschke z. T. unter Mitarbeit von Peiser, an Thalliumversuchen zur Klärung der Alopecie-Frage. Nach protrahierter Thallium-Medikation tritt bei geeigneten Tieren Haarausfall nach Art der Alopecia areata auf. Als bestgeeignetes Versuchstier hatte sich die weiße Ratte erwiesen. 1911 fiel Buschke auf, daß in den Versuchsreihen häufig Cataract zur Beobachtung gelangte. Die Ver-

mutung, damit eine der Tetanie-Cataract analoge Starform erzielt zu haben, sprach Ginsberg aus, dem die Tiere demonstriert wurden. Tatsächlich hat Buschke dann in späteren Arbeiten eine Thalliumwirkung auf das endokrine System und besonders auf die Epithelkörperchen sehr wahrscheinlich gemacht. Die Thallium-Cataract findet man erwähnt in Buschkes Arbeiten (1911, 1913, 1922). Genaueres hat Ginsberg veröffentlicht in der oben erwähnten Mitteilung und in einer ausführlichen Arbeit (Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 1923, Bd. 71: Ginsberg und Buschke: Die Augenveränderungen bei Ratten nach Thallium-Fütterung und ihre Beziehungen zum endokrinen System). Ginsberg hatte mit Tieren aus Buschkes Versuchsreihen gearbeitet. Es waren in manchen Fällen schon vier bis sechs Wochen nach Fütterungsbeginn Linsentrübungen aufgetreten, die anfangs schnell, später langsam wuchsen, manchmal auch sich rückbildeten. Ginsberg führte diese Erscheinung auf eine Schädigung der Epithelkörperchen zurück.

Auf Veranlassung von Herrn Prof. Jess unterzog ich mich der Aufgabe, Beginn und Entwicklung des Thallium-Stares mit Hilfe von Spaltlampe und Corneal-Mikroskop genauer zu erforschen, da die bisherigen Berichte auf gröbere Untersuchungen mit dem Augenspiegel im durchfallenden Licht sich stützen.

Methodik: Alle Tiere bekamen nach Buschkes Rezept 1 ccm einer Lösung von Thallium-Acetat 0,2:500; doch wurde diese Menge nicht der Nahrung beigemischt, sondern auf kleine Brotwürfel aufgetragen, die den Tieren stets morgens vor der Fütterung einzeln in Glasgefäßen gereicht wurden, wo die Würfel nicht verscharrt werden konnten. Ihr gewöhnliches Futter bekamen die Tiere in ihren Ställen später gemeinsam, jedoch nie bevor die Thalliumdosis verzehrt war. Im allgemeinen wurde die Buschkesche Regel, 6 Tage Thallium zu reichen und dann drei Tage Pause einzuschieben, in stets wiederkehrendem Turnus eingehalten. Später wurde die Dosis verdoppelt, — nur die erste Versuchsreihe hat die kleine Dosis bekommen — sonst aber am üblichen Turnus festgehalten. Wenn jedoch die Tiere die schon von Buschke beobachteten Zeichen deutlicher Angegriffenheit zeigten, wurden bis zur Erholung längere Pausen eingelegt. (Somnolenz, abwechselnd mit motorischer Unruhe, Appetitmangel, herabgesetzter Ernährungszustand und vor allem Reduktion des Haarkleides.)

Bei der Untersuchung der Augen wurde der Hauptwert auf die Linse gelegt, ohne jedoch die übrigen Augenabschnitte zu vernachlässigen. Die Tiere wurden im Beginn der Versuche durchschnittlich alle 14 Tage, später alle 4 Wochen gespiegelt. Die Untersuchungen an der Spaltlampe mit seitlicher Beleuchtung geschahen stets unter Leitung von Herrn Prof. Jess, ebenso die Untersuchungen im durchfallenden Licht mit dem Lupenspiegel (+ 20 d). Die erhobenen Befunde wurden gleich im Spiegelzimmer in ein für jedes Tier angelegtes Verzeichnis skizziert, sodaß ein rascher Vergleich mit den früheren Befunden möglich war. Somit war Sorge getragen, daß auch geringste Veränderungen noch erkannt wurden.

Die erste Versuchsreihe:

Die erste Versuchsreihe war vor dem Erscheinen der ausführlichen Arbeit Ginsbergs angesetzt worden; sie sollte vor allem als Vorversuch dazu dienen,

die Methodik und die Dosierung für die dann folgenden Reihen genau zu erfassen. Für die vorbehaltlose Aufnahme in die Reihe der übrigen Versuchstiere haften ihr einige Mängel an. Der Linsenstatus der Tiere vor Beginn der Thalliumgaben war nur im durchfallenden Licht mit dem Lupenspiegel festgestellt worden. Einige Tiere gingen, kurz nachdem sie in den Versuch gesetzt worden waren, ein; andere mußten für sehr lange Pausen aus dem Versuch gesetzt werden (da sie Junge warfen und der Nachwuchs wegen der damaligen Kostspieligkeit der Tiere — Oktober 1923 — geschont werden mußte); einige jedoch — drei — wurden dauernd mit Thallium gefüttert und im Januar 1924 zum erstenmal an der Spaltlampe beobachtet. Es zeigte sich, daß keines beiderseits klare Linsen hatte. Der Charakter der vorhandenen Trübungen war der eines Punkt-Stares; die Punkte waren bei einem Tier in geringer Anzahl und sehr fein vorhanden, bei den beiden anderen etwas gröber. Ein einziges blieb unter dauernder periodischer Spiegeluntersuchung noch lange Zeit im Versuch. Nach nahezu 170 Tagen, wobei es mit doppelter Dosis behandelt worden war, waren die vorhandenen Trübungen durchaus stationär geblieben, ohne jede Neigung zum Fortschreiten oder Verschwinden. Danach schied auch dieses wegen eines Wurfes aus. Daß bei ihm tatsächlich eine hochgradige Thalliumvergiftung bestanden hatte, geht aus der Tatsache hervor, daß das Tier vollständig nackt geworden war. Von den mit Hilfe der Spaltlampe aufgedeckten Trübungen konnte mit dem Lupenspiegel in durchfallendem Licht nichts wahrgenommen werden. In den folgenden Serien wurde darum auf die genaueste Untersuchung an der Spaltlampe vor Beginn der Fütterung mit Thallium besonderer Wert gelegt. Zu bemerken ist noch, daß ein Tier dieser ersten Serie durch Atropin unter dauernder Mydriasis gehalten wurde.

Die zweite Versuchsreihe:

Von nun an wurden die Linsenstaten jedes einzelnen Tieres vor Beginn der Thalliumgaben an der Spaltlampe genau festgestellt und in der oben angegebenen Weise in Listen eingetragen. Auch wurden möglichst junge Tiere gewählt, von der Annahme ausgehend, daß des empfindlichere junge Organismus und ebenso die jüngere Linse auf Thalliumvergiftung eher ansprechen würden. Es handelte sich bei dieser zweiten Reihe um 4 Geschwister aus einem Wurf. Alter bei Beginn des Versuchs: 81 Tage.

Serie II

Nr.	Anfangsstatus	Dosenzahl	Endstatus	Bemerkungen
1	Sehr ausgedehnter Punktstar	17	Unverändert	ca. 3 Mon. nach Versuchsende auch radiäre Trübungen
2	R: einige, wenige Punkttrübungen ob. temporal. L: klar	57	Unverändert, jedoch Kernverdichtung	
3	Bds : starker Punktstar	32	Unverändert	
4	Bds.: Punktstar	99	Unverändert	67 Tage nach Versuchsende zarte, bandförm. subcapsuläre Trübung

Die dritte Versuchsreihe:

Diese Serie wurde in sehr frühem Alter in den Versuch gesetzt; alle Tiere wiesen in ihrem Anfangsstatus nur ganz geringe congenitale Trübungen auf. Die Reihe umfaßte 6 Tiere, Geschwister aus 2 gleichaltrigen Würfen. Die eine Geschwisterschaft bestand aus 4 Individuen mit fast völlig gleichem Augenbefund untereinander (leichter Punktstar), die andere aus nur zweien mit ebenfalls gleichen Linsen (fast klar, mit Ausnahme ganz vereinzelter Pünktchen). Alle Tiere waren 4 Wochen alt, als sie in den Versuch kamen.

Serie III a

Nr	Anfangsstatus	Dosenzahl	Endstatus	Bemerkungen
1 Kontrolltier	Bds.: zarte Punktrübungen	—	R: 1 kleine subcapsuläre Radiärtrüb.	
2				Kurz nach Versuchsbeginn gestorben
3	Bds.: spärliche zarte Punktrübungen	61	Unverändert	
4	Bds.: spärlicher Punktstar	37	L: einige fleckförm. radiäre oberfl. Trübungen neu	

Serie III b

Nr.	Anfangsstatus	Dosenzahl	Endstatus	Bemerkungen
1	R: 4—5 kl. Punkte L: klar	65	Unverändert	
3	Bds.: einzelne Pünktchen	55	Starker Punktstar bds.	

Die vierte Versuchsreihe:

Alle bisher verwandten Tiere hatten — wenn auch geringe — kongenitale Linsentrübungen. Es wurde daher nun versucht, aus Kreuzungen völlig linsenklares Material für eine neue Versuchsserie zu züchten. Dies gelang bis zu einem gewissen Grade. Im Dezember 1924 wurden 2 neue Geschwisterschaften unter Thallium gesetzt; die eine bestand aus 8 Individuen, von denen am Versuchsende 6 übrig blieben; die andere aus fünf, von denen eines während des Versuchs einging.

Die Tiere waren bei Versuchsbeginn 53 Tage alt.

Serie IVa

Nr.	Anfangsstatus	Dosenzahl	Endstatus	Bemerkungen
1	Bds.: 1–2 kleine Pünktchen	86	Unverändert	3 Tage nach Versuchsende an Th.-Verg. gestorben
2	Bds.: klar	75	Unverändert	Wie 1
4	Bds.: 3–4 kleinste Pünktchen	12	Unverändert	Sehr früh gestorben
5	R: einzelne Pünktchen; L: auffallende zentrale Trübung, Pupillarfaden	76	Unverändert auch Pupillarfaden	Gestorben wie 1
6	Bds.: 3–4 kleinste Pünktchen	93	Unverändert	Kurze Zeit später gestorben, anscheinend an Th.-Verg.
7	Bds.: 1–2 kleinste Punkte	44	Unverändert	Wie 6
8	Bds.: klar	77	Unverändert	Im Lupenspiegel zuletzt: R. ob. hint. kleine Unregelmäßigkeit, sonst wie 6

Die andere Geschwisterschaft: Alter bei Versuchsbeginn 56 Tage.

Serie IVb

Nr.	Anfangsstatus	Dosenzahl	Endstatus	Bemerkungen
1				Ganz früh eingegangen
2	Bds.: klar	74	Unverändert	
3	R: klar L: ein Punkt	75	Unverändert	
4	R: klar L: 1–3 kl. Punkte	96	Unverändert	
5	Bds.: klar	75	R: umschrieb. volum. Trüb. i. d. vord. Kapsel; L: vielleicht zarte Radiärtrüb.	Kurz nach Versuchs-Ende gestorben.
6	Bds.: klar	48	Unverändert	

Bemerkt sei noch, daß auch diese Parallelserie mehrmals durch Thalliumwirkung schwer angegriffen war.

Diese Vergiftung trat stets in der von Buschke beschriebenen typischen Weise auf. Die Tiere wurden somnolent, abwechselnd mit vorübergehender motorischer Unruhe, eine starke Appetitslosigkeit trat auf; in den letzten Tagen ante exitum überwog die Somnolenz, die Tiere lagen schweratmend in einer Ecke und waren durch äußere Reize nur unvollkommen aufzurütteln. Die Nahrungsaufnahme lag ganz darnieder, bis in diesem Zustand der Tod eintrat.

Zusammenfassend betrachtet ergibt sich, daß es trotz hochgradiger Thallium-Vergiftung, die in vielen Fällen zu völliger Enthaarung führte, niemals gelungen ist, typische Totalstare zu erzielen, wie Ginsberg und Buschke sie beschreiben. Lediglich minimale Linsentrübungen wurden beobachtet, die allenfalls als beginnende toxische Linsentrübungen aufgefaßt werden könnten, wenn es sich nicht vielleicht nur um eine Alterstrübung handelt, mit der bei Ratten stets zu rechnen ist, deren Lebensalter nur 3 Jahre beträgt. Bei sorgfältiger Beobachtung lassen alte Tiere schon normalerweise leicht eine beginnende Alterstrübung erkennen. In den Versuchsreihen sind in 3 Fällen Trübungen aufgetreten, die früh eingegangenen Tiere abgerechnet. (Serie 3a, Nr. 4; Serie 3b, Nr. 2; Serie 4b, Nr 5). Der Befund des Tieres Serie 4a 8, der nur mit dem Lupenspiegel erkannt werden konnte, kann nicht mitgerechnet werden, da es sich nicht um eine Trübung, sondern um eine Unregelmäßigkeit der Linsenbrechung handelte. Auch die in der zweiten Serie bei zwei Tieren (Nr. 1, Nr. 4) erhobenen Spätbefunde nach Versuchsende können nicht als positiv gebucht werden aus später unten anzugebenden Gründen.

An dem negativen Ausgang der Versuche kann eine zu geringe Dosierung nicht Schuld haben. Ginsberg sah seine positiven Fälle nach etwa 6 Wochen auftreten. Wenn seine Tiere in der üblichen Weise je 6 Tage mit Thallium gefüttert und dann stets 3 Tage Pause eingehalten worden waren, so hatten sie 4—5 mal 6 Thalliumtage gehabt = 25—30 Dosen. In meinen Versuchsreihen hat jedoch die Mehrzahl der Tiere — soweit sie am Leben blieb — bedeutend mehr bekommen. Schließlich ist das augenscheinlichste Merkmal für den Grad der Thalliumaufnahme — das ganze Zustandsbild der Tiere, vor allem die Fellbeschaffenheit — oft so schlecht gewesen, daß an einer hochgradigen Thalliumvergiftung in den eigenen Serien kein Zweifel besteht; es gingen ja auch in den letzten Serien mehrere Tiere ein, ganz offenbar durch Thalliumvergiftung.

Es sind nicht Zweifel an einer etwa zu geringen Thalliumgabe, die der positiven Deutung der oben erwähnten ganz geringen Linsentrübung in 3 Fällen die Beweiskraft nehmen, sondern andere auffällige Tatsachen, die sich im Verlauf der Versuche in den Vordergrund drängten. Zunächst muß als beachtenswert betont werden, daß von den 3 positiven Fällen nur einer einen doppelseitigen Befund aufwies. (Serie 3b Nr. 2). Dann aber handelt es sich in keinem Fall um massive Trübungen, die im durchfallenden Licht erkannt werden konnten. Stets waren in den positiven Fällen nur Punkttrübungen — die immer in der vorderen Rinde der Linse saßen — vorhanden; und diese waren auch in den ausgeprägtesten Fällen so fein, daß sie bei der Durchleuchtung mit

dem Lupenspiegel nie erkannt wurden. Es war möglich, bei allen Tieren den Fundus zu spiegeln, ohne auch nur astigmatische Verzerrungen des Bildes zu erhalten. Bei der Betrachtung der Linse mit dem Lupenspiegel wurde bei etwas älteren Tieren fast stets die bekannte Unregelmäßigkeit durch verschieden dichte Zonen nach Art der Butzenscheiben beobachtet, andere Unregelmäßigkeiten von Bedeutung nie. Ginsberg dagegen hatte so massive Cataracte erhalten, daß er sie sogar mikroskopisch im Präparat nachweisen konnte. Am meisten unvereinbar mit der positiven Deutung der 3 Fälle ist jedoch die Tatsache, daß bei dem Kontrolltier der dritten Versuchsreihe (Serie 3 a Nr. 1) eine ganz ähnliche Trübung ohne Thallium auftrat. Nach diesem Ergebnis, das sich in der Folge — wie sich noch wird zeigen lassen — wiederholte, können die oben beschriebenen Linsentrübungen nicht als Folge einer Thalliumvergiftung aufgefaßt werden, ebensowenig die in der zweiten Serie gefundenen Spätbefunde. (Nr. 1 und Nr. 4).

Da an einer hochgradigen Thalliumvergiftung der eigenen Versuchstiere nicht zu zweifeln ist, bleibt zur Lösung des Widerspruchs mit Ginsbergs Ergebnissen nur übrig, eine bei verschiedenen Stämmen unterschiedliche Thalliumempfindlichkeit bezw. Disposition zur Cataract anzunehmen, wie Analoges in der Biologie schon öfters beobachtet wurde. Tatsächlich geben auch Ginsberg und Buschke an, daß sie in ihren eigenen Reihen öfters Fälle von Familiendisposition bei der Cataractbildung gefunden hätten.

Bemerkt sei noch, daß einige Male einseitige massive Cataracte zur Beobachtung kamen bei Kontrolltieren, die niemals Thallium erhalten hatten, und bei Thalliumtieren längere Zeit nach Aussetzen der Versuche. Da sich jedoch stets dabei eine Hornhautverletzung nachweisen ließ, war der Charakter eines Wundstares offenkundig. Dies nimmt auch nicht wunder, wenn man Tiere, die zusammen gehalten werden, öfter hat miteinander kämpfen sehen. Mit Wundstaren muß man stets rechnen, wenn Ratten in gemeinsamen Käfigen gezogen werden. Bei Ginsbergs doppelseitigen und gleichartigen Thalliumstaren dürfte eine Verwechslung jedoch ausgeschlossen sein.

Die an der ersten Versuchsreihe beobachteten Linsentrübungen, in Sonderheit aber die Häufigkeit der Punkttrübungen in dem eigenen Material forderte zu Versuchen heraus, diese Starform zu studieren, ihre Häufigkeit festzustellen und, wenn möglich, die Genese zu klären. Es konnten verschiedene Grade dieser Cataract festgestellt werden. Um ein Bild von dem Zahlenverhältnis der stärkeren und geringeren Grade untereinander sowie der absoluten Häufigkeit zu erhalten, wurden 150 Tiere fremder Stämme untersucht (aus den Gießener Universitäts-Instituten). (Daß eine primäre Cataracta punctata relativ häufig sein muß, geht schon aus der Tatsache hervor, daß es trotz Anstrengung nicht gelang, eine größere Serie völlig linsenklarer Tiere für den Thalliumversuch zu bekommen.) Das Ergebnis der Untersuchungen ist von Herrn Prof. Jess eingehend veröffentlicht worden. (Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde. 1925. Band 74). Dort wurde diese charakteristische Starform

Bienenschwarmstar der weißen Ratte genannt. In dieser Veröffentlichung sind auch Abbildungen des Bienenschwarmstars enthalten. Auch ist dort alles zu finden, was die Methodik der Untersuchung von Ratten an der Spaltlampe betrifft. Das Ergebnis kann aus diesen Gründen hier in Kürze wiedergegeben werden.

Es wurden die Befunde in 4 Gruppen eingeteilt: ganz klar: —; nur einzelne Punkttrübungen: ; mittelstarker Punktstar: ; hochgradiger Punktstar: ++.

Es ergab sich folgende Tabelle:

1. —	2. ±	3. +	4. ++
92	104	58	46
30,7%	34,7%	19,3%	15,3%
Klare Linsen 65,4%		Startrübungen 34, 6%	

Das Studium an der Spaltlampe hatte gezeigt, daß die Trübungen aus einem Konglomerat von großen und kleinen Punkt- und Strichtrübungen bestanden; ihr Sitz war stets die vordere Rinde unter der vorderen Linsennaht in einiger Entfernung von der vorderen Kapsel. Eine konzentrische Randzone bis zum Äquator war stets frei.

Die große Häufigkeit und die Tatsache, daß die Befunde der untersuchten Tiere im wesentlichen beiderseits gleich waren, erlaubt im Verein mit den folgenden Gründen den Schluß, daß daß es sich um kongenitale Trübungen handelt.

Wo es anging, waren für diese Untersuchungen junge Tiere herangezogen worden. Öfter kamen auch Geschwisterschaften vor die Spaltlampe. Dabei war auffällig, daß gar nicht selten bei Geschwistern ziemlich gleiche Befunde erhalten wurden: entweder war die Mehrzahl der untersuchten Linsen von Geschwistern klar oder getrübt. Das legte die Vermutung nahe, daß der Bienenschwarmstar vererbar und kongenital sei. Bei dieser Annahme könnte die Tatsache, daß das Giessener Rattenmaterial untereinander verwandt ist durch oft vorgenommenen Austausch von Zuchttieren, die große Häufigkeit der Cataracta punctata in dem untersuchten Material erklären.

Ehe auf weitere Analysierungsversuche durch Kreuzungen eingegangen werden soll, möge kurz noch eine Bemerkung eingeschaltet werden über den merkwürdigen Befund des Kontrolltieres der dritten Versuchsreihe. Hier entwickelte sich im Verlauf der Versuchszeit aus sich selbst heraus eine Cataracta

punctata. Es fanden sich in eigenen thalliumfreien Zuchten einige ähnliche Fälle. Bei periodischen Untersuchungen solcher Stämme ergab eine Geschwisterschaft folgendes Bild:

Nr.	Anfangsstatus	17 Tage später	34 Tage später
1	Bds. Klar, deutl. Sternfigur	Punktstar leichten Grades	Unverändert
2	Bds. Klar	Leichter Punktstar	Unverändert
3	Bds. Klar	Leichter Punktstar	Unverändert
4	Bds. Klar	Leichter Punktstar	Unverändert, aber links mehr als rechts
5	Bds. Klar	Bds. Klar	Bds. Klar

Die Tiere waren bei der ersten Untersuchung etwa 3 Wochen alt; im allgemeinen gelang eine so frühe Untersuchung nicht, durchschnittlich lag das Alter bei der ersten Untersuchung bei 4 Wochen und darüber.

Es sei hier bemerkt, daß in wenigen Fällen bei diesen periodische Untersuchungen auch die Entwicklung von der ganz klaren Linse bis zum Bienenschwarmstar gesehen wurde. Die Tabelle zeigt außerdem die oben angegebenen Tatsachen, das die Mehrzahl der Geschwisterbefunde alternativ entweder auf der klaren oder der trüben Seite liegt.

Vor der eingehenden Besprechung der Kreuzungsversuche muß auf die Hemmnisse und Schwierigkeiten dieser Versuche hingewiesen werden. Zu erstreben ist in jedem Fall eine möglichst große Nachkommenzahl von einem oder mehreren Elternpaaren gleicher genotypischer Konstitution. Leider ist die Nachkommenzahl in den Würfen der weißen Ratte ziemlich beschränkt. Bei den eigenen Versuchen machte sich außer den anderen Schwierigkeiten die Unmöglichkeit, die Eltern aus reinen homozygotem Material auszwählen, störend bemerkbar. Von anderen widrigen Umständen seien erwähnt: Einige Kreuzungen blieben ohne Nachkommen, ohne daß der Grund zu eruieren war. Frühere Würfe in den eigenen Zuchten hatten keinen Hinweis über die Brunstzeiten ergeben. In zwei Fällen verschwanden die Jungen kurze Zeit nach dem Wurf spurlos, obwohl der Vater gleich danach isoliert worden war; offenbar hatten die Mütter sie aufgefressen. Tiere mit dieser Eigenschaft sollen — wie der in der Rattenzucht erfahrene Anatomiediener mir versicherte — für die Zucht ungeeignet sein, da sie stets rückfällig werden. Tatsächlich konnte dies bei dem einen festgestellt werden, während das andere bis heute ohne Nachwuchs blieb.

Einige Male gelang es, die kinderlosen Paare durch Veränderung des Milieus fruchtbar zu machen. Zu diesem Zwecke wurden sie entweder in neue Gitterkäfige verbracht oder aber ihre alten Kästen gereinigt oder neu hergerichtet. Doch auch diese Veränderungen hatten nicht immer Erfolg.

Aus all diesen Gründen mußte es bei wenigen Kreuzungsversuchen bleiben; deshalb konnte von vornherein eine endgültige Lösung des Problems nicht erwartet werden. Die erfolgreichen Kreuzungsversuche, die jetzt erläutert werden sollen, haben infolgedessen mehr den Charakter von Vorversuchen. Das vorliegende Material bietet nur 7 Geschwisterschaften; vier davon sind Zufallsergebnisse, die wegen der Sprödigkeit der Versuchsanstellung miteinbezogen sind, um die Individuenzahl zu erhöhen. Es handelt sich um die Nachkommen zweier Weibchen mit bekanntem Augenbefund Die Väter sind unbekannt.

Erste Nachkommenschaft:

Diese erste Nachkommenschaft ist dieselbe, die in der letzten Tabelle beschrieben wurde. Bei 4 Individuen entwickelte sich der Punktstar in einer anfänglich klaren Linse. Die Mutter hatte ganz leichten Punktstar.

Die Kinder sind geboren am 20. August 1924.

Zweite Nachkommenschaft:

Bds.: Starker Punktstar und zarte bandf. subcaps. Trübung.
♀ = (Serie 2, Nr. 4)

♀	♂	♂	♂	○	○	○
Bds. stark. Punktstar	idem	idem	idem	idem	Bds.: stark. Punktstar u. fleckf. Trübung	Bds.: stark. Punktstar u. fleckf. Trübung

Geboren: am 15. März 1924.

Dritte Nachkommenschaft;

Bds.: stark. Punktstar ♀ = (Serie 2 Nr. 1)

♀	♂	♂	♂	♀
Bds.: stark. Punktstar	idem	idem	idem und R: part. L: totale Begrenzungstrübung	idem und bds. continuierliche Begrenzung

Geboren: am 12. April 1924.

Vierte Nachkommenschaft:

R: Leichter Punktstar
Bds. Auffallende Kerntrübung.

Klar	Klar	Bds. leicht Punktstar	Klar	R: ein Punkt L: 2 Pkt. sonst klar	Bds. einzelne Pünktchen	Bds. mittelstarker Punktstar	L: 2 Pünktchen, sonst klar

Geboren: am 7. Juni 1924.

Fünfte Nachkommenschaft:

Kreuzung bekannter Eltern. Eltern sind Geschwister — Kinder von Tier 3 der ersten Thalliumserie.

Starker Punktstar bds.: ♂×♀ Starker Punktstar bds.

♀	♀	♀	♀	♀	♀
Stark. Pktstar	Leicht. Pktstar	Stark. Pktstar	Mittelstark. Pktstar	Leicht. Pktstar L: mehr als R	R: einzelne kleinste Pünktchen L: einige kaum wahrnehmb. Pünktchen

Geboren: am 27. August 1924.

Sechste Nachkommenschaft:

Kreuzung bekannter Eltern. Männchen aus eigener Zucht: starker Punktstar. Weibchen aus fremdem Stamm: Linsen klar.

♂×♀

♀	♂	♀	♂	♀	♀
Leicht. Pktstar	Bds. einzelne Pünktchen	Leicht. Pktstar	Bds. 5—7 Pünktch.	Klar	Bds. einzelne Pünktchen

Geboren am 11. Oktober 1924.

Siebente Nachkommenschaft:

Kreuzung bekannter Eltern. Tiere nicht verwandt. Männchen aus fremder Zucht. Weibchen aus eigenem Stamm: starker Punktstar. Männchen: linsenklar.

♂×♀

♂	♂	♂	♂	♂	♀	♀	♂
R: einzelne Pünktchen L: einige mehr	R: Klar L: ca. 4 Pünktchen in d. Nahtfigur	Bds. einzelne Pünktchen	Bds. einzelne Punkte	Bds. leichtester Punktstar L: Pupillarfaden	R: leichtester Punktstar L: 4—5 Pünktchen	Bds. ganz wenige Punkte in d. Nahtfigur	Bds. einzelne Punkte

Geboren: am 12. Oktober 1924.

Überblickt man die einzelnen Nachkommenschaften in der Gesamtheit, so ergibt sich in den ersten vier eine sehr große Wahrscheinlichkeit für die Vererbbarkeit der Bienenschwarm-Cataract. Denn ohne weiteres kann eine Übereinstimmung der mütterlichen Augenbefunde mit der der Mehrzahl der Kinder erkannt werden. Dies gilt für die Fälle, in denen die Mutter Star hatte (Nachkommenschaft 1, 2, 3), wie auch für den gegenteiligen Fall (Mutter klare Linsen, Nachkommenschaft 4).

Aus den Kreuzungen zwischen bekannten Eltern kann leider kein Anhaltspunkt für den Erbgang der Cataract gewonnen werden. In den beiden letzten, den Fremdkreuzungen, ist die Cataract verschwunden bezw. abgeschwächt bis auf Spuren, die zum Teil noch im Normalen liegen. Dies ließe sich im Verein mit der Geschwisterkreuzung — bei der alle Kinder cataractös

wie die Eltern waren — als rezessiver Erbgang deuten. Doch erscheint selbst die Vermutung bei der geringen Nachkommenschaft gewagt. Über Vermutungen ist aber bisher nicht hinauszukommen. Es können dem ganzen Problem sehr komplizierte Vorgänge zugrunde liegen. Es brauchen nur polymere Erbfaktoren erwähnt zu werden mit all ihren Konsequenzen für die Spaltung in den Nachkommenschaften, ohne an die noch verwickelteren Erbgänge bei der geschlechtsbegrenzten Vererbung zu erinnern. Doch ist eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit der Erblichkeit des Bienenschwarmstars bei weißen Ratten glaubhaft gemacht.

Literatur.

Buschke: Experimenteller Beitrag zur Kenntnis der Alopecie. Berliner Klin. Wochenschrift 1900, Nr. 53.

Derselbe: Weitere experimentelle Untersuchungen über Alopecie, und die Lokalisation von Hautkrankheiten. Berliner Klin. Wochenschrift 1903, Nr. 39.

Derselbe: Weitere Beobachtungen über die physiologische Wirkung des Thalliums. Deutsche Med. Wochenschrift 1911, Nr. 4.

Derselbe: Zur Frage der experimentellen Thalliumalopekie Arch. für Dermatologie und Syphilis 1913, Bd. 116.

Buschke und Peiser: Experimentelle Beobachtungen über die Beeinflussung des endokrinen Systems durch Thallium. Med. Klinik 1922, Nr. 23.

Buschke und Peiser: Dermat. Wochenschrift 1022, Bd. 74, Heft 19.

Derselbe: Weitere experimentelle Ergebnisse über endokrine Störungen durch Thallium. Klin. Wochenschrift 1922 Nr. 44.

Buschke und Jacobsohn: Untersuchungen über Thalliumwirkung. Deutsche med. Wochenschrift 1922, Nr. 26.

Buschke und Peiser: Über schwere Schleimhaut- u. Knochenveränderungen bei Ratten durch experimentelle Thalliumwirkung. Klin. Wochenschrift 1923, Nr. 31.

Jess: Die Gefahren der Chemotherapie für das Auge. Insbesondere über eine das Sehorgan schwer schädigende Komponente des Chinins und seine Derivate. Graefes Archiv für Ophthalmologie 1921, Bd. 104.

Jess: Über kongenitale und vererbbare Starformen der weißen Ratte, nebst Bemerkungen über die Frage des Verhaltens der Linsen bei vitaminfreier Ernährung. Klin. Monatsblätter für Augenheilkunde 1925, Bd. 74.

Ginsberg und Buschke: Die Augenveränderung bei Ratten nach Thalliumfütterung und ihre Beziehungen zum endokrinen System. Klin. Monatsblätter für Augenheilkunde 1923, Bd. 71.

Graefe-Saemisch: Handbuch der Augenheilkunde.

Lebenslauf.

Am 14. Februar 1900 wurde ich als Sohn des Königlichen Bauwerkmeisters Ladislaus von Mellin zu Rockershausen (Kr. Saarbrücken) geboren. Von meinem 6. bis 10. Lebensjahr besuchte ich die Volksschule meines Heimatortes. Alsdann trat ich in das neugegründete Reform-Realgymnasium zu Saarbrücken ein, wo ich bis zum Jahre 1917 ununterbrochen verblieb. Im Frühjahr 1917 wurde ich zu landwirtschaftlichen Arbeiten als Hilfsdienstpflichtiger eingezogen. Von meiner Hilfsdienstpflicht wurde ich im Herbst 1917 wieder enthoben und besuchte dann wieder das Reform-Realgymnasium. Am 18. Juni 1918 legte ich dort die Notreifeprüfung ab und wurde am 23. Juni 1918 zum Heere eingezogen. Zuerst stand ich im Inf.-Reg. Nr. 70 zu Saarbrücken in Ausbildung. Später wurde ich der dortigen Maschinengewehrkompagnie zugewiesen. In den ersten Tagen des November 1918 rückte ich zum Maschinengewehr-Scharfschützen-Kommando nach Tongern aus.

Nach meiner Entlassung entschloß ich mich zum Studium der Medizin und studierte in Bonn, Würzburg, München und Gießen. In Würzburg legte ich 1921 meine ärztliche Vorprüfung ab. Im Mai 1924 bestand ich zu Gießen das ärztliche Staatsexamen. Danach war ich 8 Monate in der Universitäts-Augenklinik zu Gießen als Medizinal-Praktikant tätig, danach, die restlichen 4 Monate meines praktischen Jahres, in der medizinischen Klinik der Universität Gießen. Seit Oktober 1925 bin ich als Volontärarzt an der psychiatrischen und Nerven-Klinik der Universität zu München tätig.